

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

диссертационного совета ДСУ 208.002.02 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук.

аттестационное дело № 74.01-07/190-2024

решение диссертационного совета от «25» декабря 2024 года протокол № 41

О присуждении Салахетдинову Дамиру Хизбуллаевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Разработка состава и технологии новой композиции цитиколина и мемантина для применения в качестве нейропротектора» по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств принята к защите «20» ноября 2024 (протокол заседания № 34/2) диссертационным советом ДСУ 208.002.02 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ ректора № 0864 от 18.07.2022 г.).

Салахетдинов Дамир Хизбуллаевич, 1992 года рождения, в 2015 году окончил ФГБОУ ВО Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева по специальности 240401.65 «Химическая технология органических веществ», квалификация «Инженер».

В 2024 г. окончил программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре на кафедре фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО Волгоградского государственного медицинского университета (ВолгГМУ) Минздрава России по направлению 33.06.01 «Фармация», квалификация «Исследователь. Преподаватель-исследователь».

Работает в должности директора по исследованиям и разработке в ООО «Исследовательский институт химического разнообразия».

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук выполнена кафедре фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

**Научный руководитель:**

доктор фармацевтических наук, профессор, **Сысуев Борис Борисович**, АНО «Евразийская академия надлежащих практик», руководитель биофармацевтического направления

**Официальные оппоненты:**

**Абрамович Римма Александровна** – доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Медицинский научно-образовательный институт (МНОИ), Центр регенеративной медицины, научно-производственный участок, начальник участка

**Джавахань Марина Аркадьевна** – доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-образовательный институт фармации им. К.М. Лакина, заместитель директора по внедрению и разработке

дали положительные отзывы на диссертацию.

**Ведущая организация:**

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном отзыве, утвержденном академиком РАН, доктором медицинских наук, профессором, ректором Ковтун Ольгой Петровной и подписанном Петровым Александром Юрьевичем, доктором фармацевтических наук (3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств), профессором, указала, что диссертационная работа Салахетдинова Дамира Хизбуллаевича на тему: «Разработка состава и технологии новой композиции цитиколина и мемантина для применения в качестве нейропротектора» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи по разработке твердых лекарственных форм, включающих мемантин и цитиколин, обоснованию выбора оптимального состава и технологических процессов, подготовке нормативной документации с последующим внедрением в

фармацевтическую практику, имеющей существенное значение для фармацевтической науки и практической фармацевтической отрасли, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 г. (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24 мая 2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Салахетдинов Дамир Хизбуллаевич заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

**На автореферат поступили отзывы от:**

Зилфикарова Ифрата Назимовича, доктора фармацевтических наук, профессора РАН, главного научного сотрудника отдела химии природных соединений, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений»;

Криковой Анны Вячеславовны, доктора фармацевтических наук, доцента, заведующего кафедрой управления и экономики фармации, декана фармацевтического факультета, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Полковниковой Юлии Александровны, доктора фармацевтических наук, доцента, доцента кафедры фармацевтической технологии, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»;

Чучалина Владимира Сергеевича, доктора фармацевтических наук, доцента, профессора кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Морозова Юрия Алексеевича, кандидата фармацевтических наук, доцента, доцента кафедры фармации, ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет имени К. Л. Хетагурова».

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются известными специалистами в данной области и имеют публикации в рецензируемых журналах.



ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации выбрано в качестве ведущей организации в связи с тем, что научные направления, разрабатываемые данным учреждением, соответствуют профилю представленной диссертации.

По результатам исследования автором опубликовано 13 работ, из них 2 статьи в изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных; 2 статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России; 3 патента на изобретение (европейский, евразийский, российский), 6 публикаций в сборниках материалов международных и российских научных конференций.

**Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. **Salakhedinov, D.** Pharmaceutical development of tablets with modified release of cyticoline and memantine / **D. Salakhedinov, B. Sysuev** // **Georgian Medical News.** – 2021. – №314. – С. 172-179. [Scopus],
2. **Салахетдинов, Д.Х.** Фармацевтическая разработка комбинированного препарата мемантина и цитиколина с модифицированным высвобождением: исследования технологических свойств субстанций / **Д.Х. Салахетдинов, Б.Б. Сысуев** // **Медикофармацевтический журнал Пульс.** – 2021. – Т. 23, №7. – С. 68-73.
3. Пат. 4190319 Европейское патентное ведомство, МПК: А61К 31/13, А61К 31/495, А61К 31/685, А61К 47/38, А61К 47/04, А61К 9/28, А61Р 25/00, А61Р 25/16. Pharmaceutical composition comprising memantine and citicoline / **Ixanov R.M., Litvinova E.Y., Leykin Z.N., Kuznetsova I.G., Salakhedinov D.K., Rogozhkina E.A.**; заявитель и патентообладатель общество с ограниченной ответственностью «НоваМедика», 20947806.4; заявл. 29.07.2020; **опубл. 07.06.2023, Бюл. 2023/23. – 33 с.**

Общий объем публикаций составляет 11,4 печатных листа.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

*разработан* состав комбинированного лекарственного препарата «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой;

*разработана* оптимальная технология производства (с учетом критических параметров процесса) для комбинированного лекарственного препарата

«Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, позволяющая обеспечить соответствие по показателям качества заданному целевому профилю;

*предложен* комплексный подход, включающий этапы фармацевтической разработки лекарственного препарата в форме таблеток с модифицированным высвобождением с использованием технологии активного покрытия;

*предложена* оптимальная упаковка – блистер ПА/Алю/ПВХ-Алю, обеспечивающая стабильность разработанного комбинированного лекарственного препарата «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, в процессе хранения;

*доказана* стабильность и определен срок годности разрабатываемого комбинированного лекарственного препарата;

*введены* в проект нормативного документа по качеству контролируемые показатели и установленные нормы для таблеток «Мемантин+Цитиколин» с модифицированным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой.

#### **Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

*доказана* целесообразность разработки комбинированного лекарственного препарата «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, для лечения когнитивных нарушений для повышения приверженности лечению;

*доказана* рациональность использования в процессе фармацевтической разработки лекарственного препарата «Мемантин+Цитиколин» комплексного подхода, основанного на концепции «качество, заложенное при разработке», реализованной с применением системы предварительной оценки рисков, дальнейшей их минимизации в процессе проведенных исследований, что позволило разработать качественный и стабильный лекарственный препарат;

*применительно* к проблематике диссертации *использован* с получением результатов, обладающих новизной, комплекс современных методов физико-химического анализа (высоко эффективной жидкостной хроматографии, газовой хроматографии и т.д.) для контроля качества на всех этапах разработки лекарственного препарата;

*изложены* этапы разработки комбинированной лекарственной формы мемантина и цитиколина пролонгированного высвобождения, и обоснованы оптимальные условия для получения таблеток методом влажного гранулирования с высоким усилием сдвига с учетом изученных фармацевтико-технологических характеристик полупродуктов;

*раскрыты* перспективы использования описанного в работе подхода к фармацевтической разработке комбинированных лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением;

*изучены* физико-химические и технологические показатели фармацевтических субстанций цитиколина мононатриевой соли и мемантина гидрохлорида (гигроскопичность, форма частиц, сыпучесть, объемная плотность, коэффициент прессуемости);

*изучена* совместимость фармацевтических субстанций цитиколина мононатриевой соли и мемантина гидрохлорида друг с другом и с используемыми вспомогательными веществами;

*изучено* влияние стрессовых факторов (щелочной/кислотный гидролиз, окисление, температура) на фармацевтические субстанции цитиколина мононатриевой соли и мемантина гидрохлорида;

*проведен* выбор оптимального состава комбинированных таблеток мемантина и цитиколина по технологии таблетирования, обеспечивающей модифицированное высвобождение;

*проведена модернизация* технологических режимов и обоснованы контрольные точки производственного процесса для лекарственного препарата «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой;

*проведен* выбор оптимальной упаковки, обеспечивающей стабильность в процессе хранения.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

*разработаны и внедрены* основные научные положения, выводы и рекомендации диссертационного исследования в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (Акт внедрения б/н от 06 мая 2024 г.), а также в производственный участок ООО «НоваМедика Иннотех»;

*определены* оптимальный состав и технология лекарственного препарата «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, удовлетворяющие основным регуляторным требованиям. Результаты являются начальным этапом фармацевтической разработки и представляют собой базу для дальнейшего изучения, оптимизации и масштабирования на производство и



вывода лекарственного препарата на рынок;

*созданы* проекты опытно-промышленного регламента производства и нормативного документа по качеству для лекарственного препарата «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, в соответствии с требованиями ГФ РФ XV изд. и Фармакопеи ЕАЭС;

*представлены* практические рекомендации по дальнейшему применению основных результатов исследования, включающие масштабирование и трансфер технологии лекарственного препарата «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, с последующим внедрением для лечения когнитивных нарушений;

*другие научные достижения, свидетельствующие о научной новизне и значимости полученных результатов:* по результатам диссертационного исследования автором опубликовано 13 печатных работ: 2 научных статьи в журналах, входящих в международную базу данных Scopus; 2 научные статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в Перечень ВАК; 3 патента на изобретение (европейский, евразийский, российский), 6 публикаций в сборниках материалов международных и российских научных конференций.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

*для экспериментальных работ* было использовано современное сертифицированное поверенное оборудование: газовый хроматограф «Agilent 7890B» с «Headspace 7697A», жидкостной хроматограф «Agilent Infinity 1260», тестер растворения «ERWEKA-DT800» с автоматическим отбором проб, лазерный анализатор частиц «Malvern Mastersizer 3000» с дисперсионным модулем «AeroS»; цифровая камера «Topcam U3CMOS10000KPA» и «UCMOS05100KPA», смеситель-гранулятор с высоким усилием сдвига «BOSCH Pilotmix 100 T», сушилка-гранулятор с псевдооживленным слоем «BOSCH Pilotlab L», калибратор «FREWITTF FreDrive CW150», смеситель «MULLER FTMH 300 MG1», таблеточный пресс «NORTEC Industrial Solutions Futorque X-1», тестер прочности таблеток «Erweka TBH 425 TD», тестер истираемости таблеток «Erweka TAR 220», тестер насыпной плотности смесей «Erweka SVM 223», тестер сыпучести смесей «Erweka GTB», тестер влажности смесей «AND MX-50», коатер «BOSCH XL Lab 02», автоматическая блистерная машина «DPP260ki-2», тестер контроля герметичности блистеров «Erweka VDT/S». Применены современные фармакопейные методы анализа, использован достаточный объем экспериментальных данных, что позволило получить статистически значимые результаты;

*теория* базируется на литературном анализе отечественных и зарубежных научных

источников по теме диссертационного исследования, а также установленных требований в области фармацевтической разработки лекарственных препаратов, в том числе международных руководств International Council on Harmonisation «Фармацевтическая разработка» (ICH Q8), «Управление рисками для качества» (ICH Q9) и «Система фармацевтического качества» (ICH Q10);

*идея* основывается на принципах и подходах, требуемых к изучению и регистрации ЛП;

*использованы* современные фармакопейные методы физико-химического анализа высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), газовая хроматография (ГХ), применяемые в фармацевтической разработке, а также методы сбора, анализа и статистической обработки полученных в ходе исследования данных; статистический анализ результатов был проведен с использованием программного обеспечения «Microsoft Office Excel».

**Личный вклад соискателя состоит в:**

*определении* темы диссертационной работы и выборе объектов исследования; формулировке цели и задач исследования, составлении плана экспериментальной работы, выборе алгоритма исследований с учетом возможных рисков и путей их снижения в соответствии с концепцией «качество, запланированное при разработке»;

*изучении* данных научной литературы по теме диссертационного исследования, анализе и обобщении данных о современных подходах к лечению когнитивных расстройств, фармакологических свойствах мемантина и цитиколина, международных требований к фармацевтической разработке многокомпонентных таблетированных лекарственных средств;

*проведении* исследований физико-химических и технологических свойств фармацевтических субстанций цитиколина мононатриевой соли и мемантина гидрохлорида, их стресс-испытаний, оценке совместимости;

*проведении* исследований по выбору оптимального состава и технологии лекарственного препарата «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой;

*разработке* технологической схемы производства лекарственного препарата «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, выявлении возможных критических параметров процесса (параметры процесса сушки гранулята; калибровка, смешивание и опудривание гранулята; параметры процесса таблетирования; нанесение оболочки, содержащей АФС) и выборе



методов управления ими;

*оформлении* проекта опытно-промышленного регламента и проекта нормативно-технической документации на разработанный лекарственный препарат «Мемантин+Цитиколин» таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой;

*статистической обработке данных* на каждом этапе исследования согласно требованиям ГФ РФ XV и Фармакопеи ЕАЭС, и с использованием программного обеспечения «Microsoft Office Excel».

*написании* диссертационной работы, автореферата, подготовке и оформлении публикаций по теме диссертационного исследования, представлении и обсуждении полученных результатов на научно-практических конференциях, в том числе международных.

Вклад автора является основополагающим на всех этапах теоретических и экспериментальных исследований, а также в процессе внедрения результатов работы в практическую деятельность.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 г. (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24 мая 2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Салахетдинов Дамир Хизбуллаевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было, членами диссертационного совета был задан ряд вопросов уточняющего характера, на которые соискатель, Салахетдинов Дамир Хизбуллаевич, дал исчерпывающие ответы.

На заседании «25» декабря 2024 года по результатам защиты диссертационный совет принял решение: за представление решения актуальной задачи по разработке состава и технологии нового лекарственного препарата «Мемантин+Цитиколин» таблетки с

модифицированным высвобождением, что имеет важное научно-практическое значение для фармацевтической науки и практики, присудить Салахетдинову Дамиру Хизбуллаевичу учёную степень кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, присутствовавших на заседании, из них 5 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, из 21 человека, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, проголосовали: «за» – 19, «против» – нет, «недействительных бюллетеней» – нет.

Председатель  
диссертационного совета

Ученый секретарь  
диссертационного совета



Краснюк Иван Иванович

Демина Наталья Борисовна

«26» декабря 2024 года